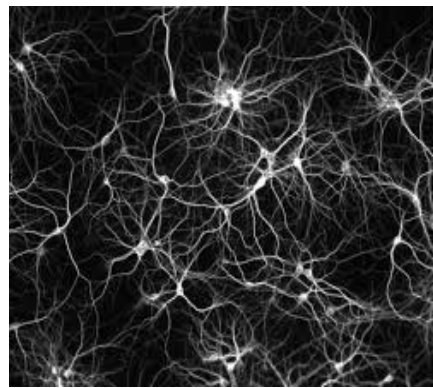


Mecanismos fisiológicos de adaptación neuronal



Alumna: Judith Camello Aparicio

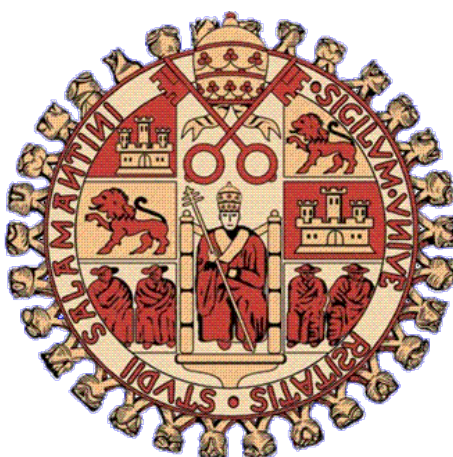
Tutor: Prof. Dr. Manuel Sánchez Malmierca

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Facultad de Medicina

Grado en Medicina

Mayo 2018



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

ÍNDICE

<i>Resumen</i>	<i>1</i>
<i>1. Introducción</i>	<i>3</i>
<i>2. Justificación</i>	<i>8</i>
<i>3. Objetivos</i>	<i>8</i>
<i>4. Material y métodos</i>	<i>9</i>
<i>4.1 Estrategia de búsqueda</i>	<i>9</i>
<i>4.2 Criterios de inclusión y exclusión</i>	<i>9</i>
<i>5. Resultados</i>	<i>10</i>
<i>6. Discusión</i>	<i>10</i>
<i>6.1 Contexto</i>	<i>10</i>
<i>6.2 Adaptación en el sistema auditivo</i>	<i>11</i>
<i>6.3 Potencial de disparidad o Mismatch negativity (MMN)</i>	<i>18</i>
<i>6.4 Error de predicción, MMN y SSA</i>	<i>21</i>
<i>6.5 Neuromodulación de la detección</i>	<i>28</i>
<i>7. Conclusiones</i>	<i>31</i>
<i>8. Bibliografía</i>	<i>32</i>

Resumen

La adaptación neuronal conlleva una reducción de la respuesta ante estímulos que se repiten en el medio. Se trata de una propiedad encontrada en distintos sistemas sensoriales. En el sistema auditivo, existe una adaptación específica a estímulos (SSA), que supone la reducción de la respuesta neuronal ante un estímulo repetitivo concreto, especificidad que no disminuye la respuesta ante otro que discrepe. Este proceso puede ser la base que nos permite detectar sonidos nuevos. En este trabajo se revisan las hipótesis que intentan desvelar los procesos tras la detección de la novedad auditiva. Esto parte de descubrir el correlato neuronal del MMN (Mismatch negativity), un potencial evocado que se registra ante la novedad auditiva. Actualmente, se ha comprobado que la neurona no solo tiene la capacidad de adaptarse ante la repetición, sino que puede codificar predicciones y detectar discrepancias entre los estímulos aferentes y las regularidades memorizadas. Una capacidad de adaptación ante lo repetitivo y una activa detección de la desviación se consideran las claves detrás de los potenciales evocados ante sonidos nuevos.

1. Introducción

Para desarrollar sus funciones de integración y regulación, las neuronas del sistema nervioso central necesitan de mecanismos que les permitan adaptarse a condiciones cambiantes y responder a estímulos complejos. Para ello cuentan, junto a los procesos de plasticidad sináptica, con diversas formas de adaptación de la actividad electrofisiológica. La adaptación neuronal consiste en la disminución de la respuesta ante un estímulo repetido. Está presente en los distintos sistemas sensoriales, constituyendo una característica del procesamiento sensorial.

La detección de los estímulos novedosos es propia del sistema nervioso. La detección de la novedad y la adaptación sensorial se consideran procesos relacionados. Ésta disminuye la cantidad de información ante la que responde el sistema, si los estímulos se repiten. Y aumenta la respuesta y la sensibilidad ante un cambio en esta información (1, 15).

El sistema auditivo no es una excepción. Se sabe que el nervio auditivo muestra adaptación con repeticiones del orden de cientos de hertzios, que en el tálamo auditivo las neuronas se adaptan con repeticiones de estímulos más bajas (decenas de hertzios), y que en la corteza auditiva pueden adaptarse aún más (1).

Todos podemos comprobar cómo dejamos de percibir el sonido de un reloj de pared molesto, o cómo desviamos nuestra atención cuando se rompe un cristal repentinamente. En este trabajo nos centraremos en el sistema auditivo y en los mecanismos que subyacen a la detección de la novedad, algo no del todo conocido.

El sistema auditivo tiene una gran capacidad para detectar la presencia de sonidos e identificar sus principales rasgos físicos (frecuencia, fase, intensidad) gracias a los receptores especializados de la cóclea y la organización de los circuitos de la vía sensorial auditiva.

Tras recibir sinapsis del nervio coclear, los núcleos cocleares proyectan sobre el complejo olivar inferior y los núcleos dorsales lemniscales, desde donde la información pasa al colículo inferior (un centro de convergencia de información ascendente y descendente) y al núcleo geniculado medial del tálamo (tálamo auditivo). Desde éste la información alcanza la corteza auditiva primaria, en la corteza temporal, que se conecta con la secundaria.

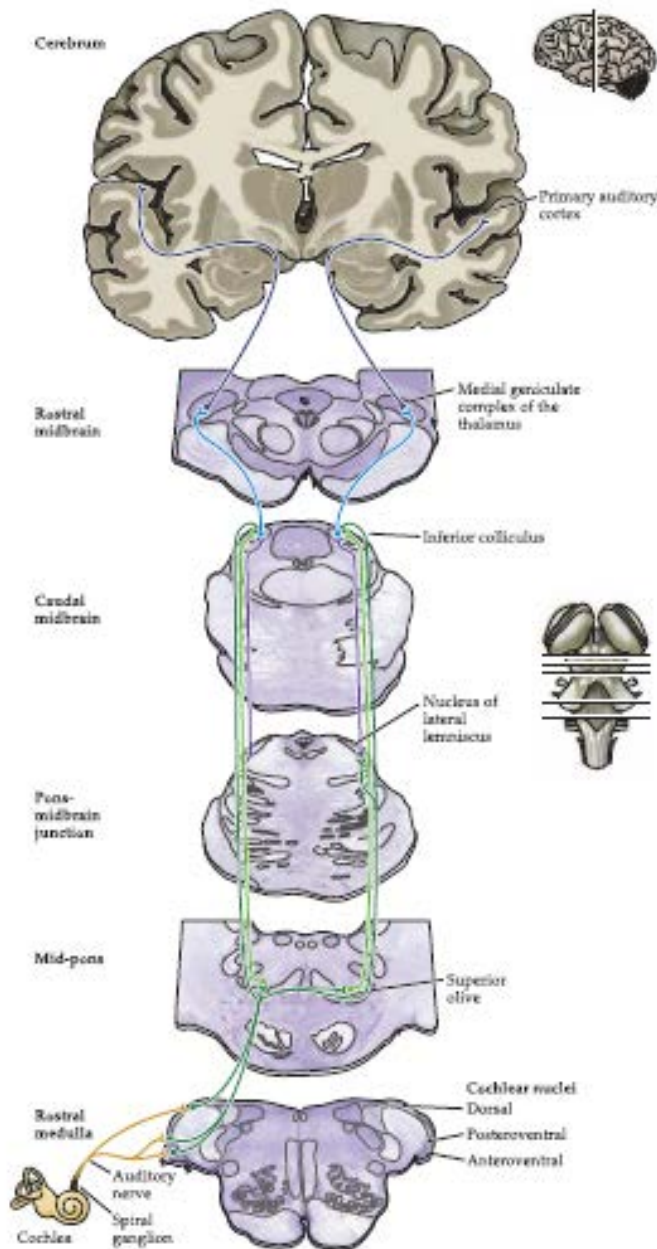


Fig. 1: tomado de Purves et al. (25).

Diagrama de la vía auditiva.

Ascendiendo por cada nivel de la vía auditiva, dos estaciones de procesamiento paralelas van trazándose: la vía lemniscal (áreas centrales) y la vía extralemniscal (áreas circundantes). La primera consiste en el núcleo central del colículo inferior, la división ventral del cuerpo geniculado medial y la corteza auditiva primaria. La segunda comprende la corteza del colículo inferior, las divisiones mediales y dorsales del cuerpo geniculado medial y la corteza auditiva secundaria circundante (21, 23).

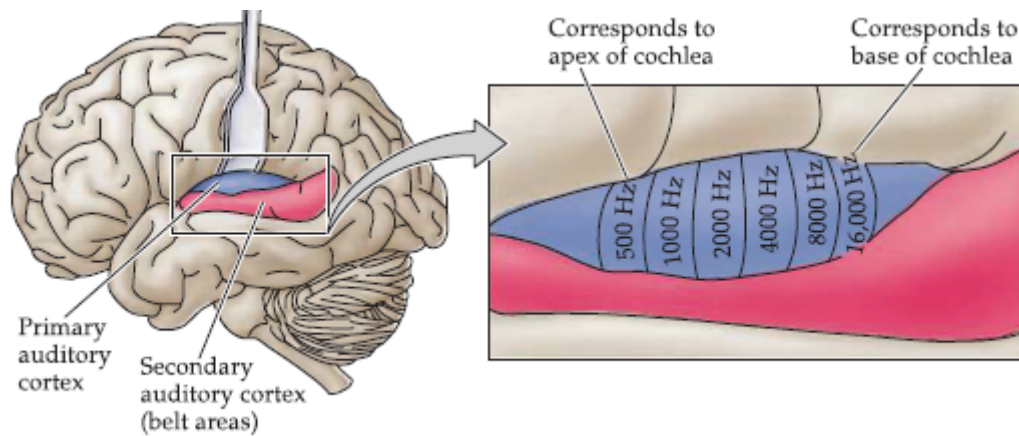


Fig. 2: tomado de Purves et al. (25). La corteza auditiva primaria (azul) se localiza en el lóbulo temporal y recibe aferencias de la división ventral del cuerpo geniculado medial. Las áreas circundantes (no primarias) de la corteza auditiva reciben información de las áreas circundantes o extralemniscales del cuerpo geniculado, así como de la corteza auditiva primaria.

Conocer estas estructuras es relevante para comprender la distribución de la adaptación y de la detección de la novedad en el sistema auditivo.

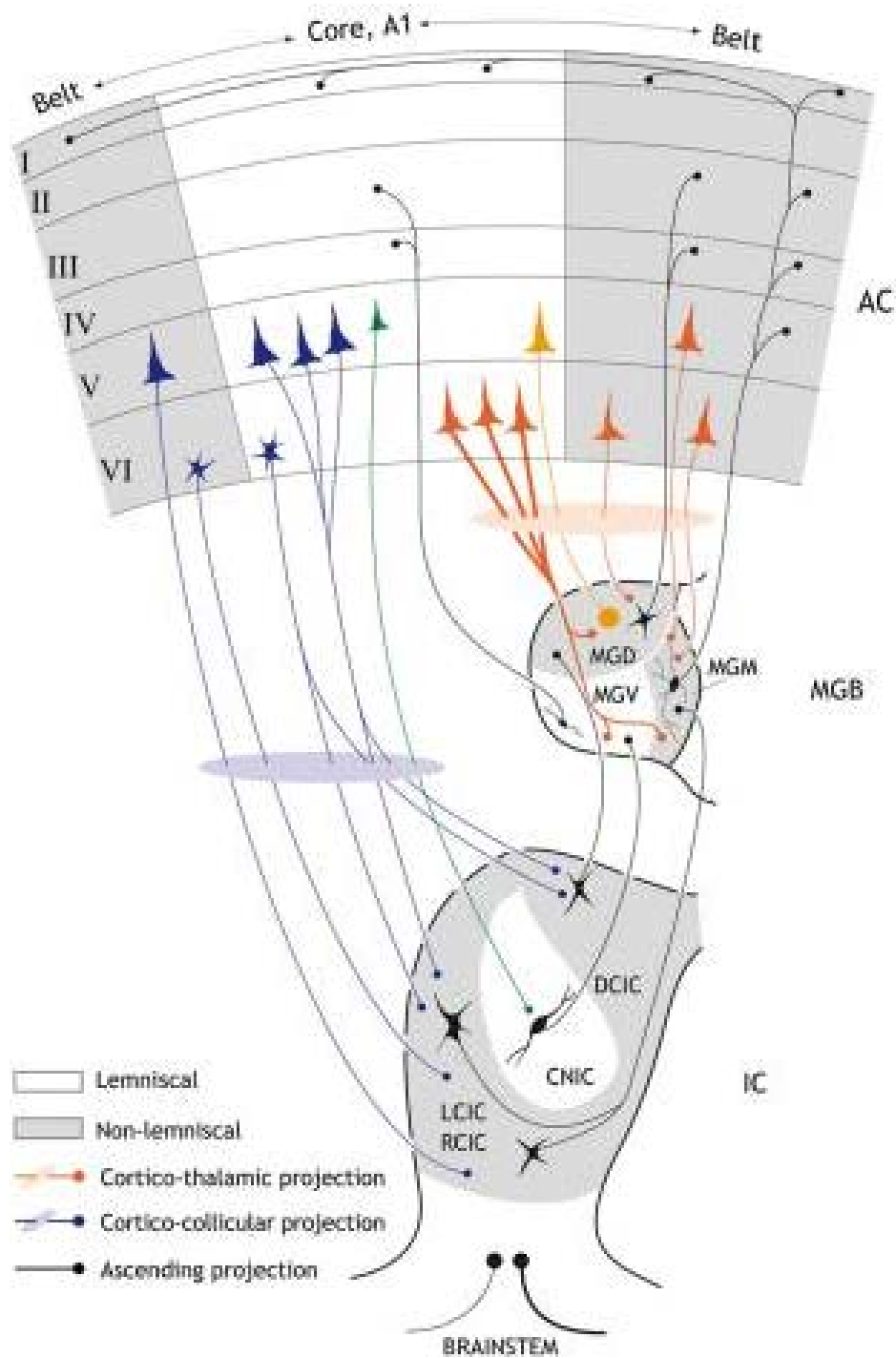


Fig. 3: tomado de Malmierca MS et al. (22). Diagrama de las subdivisiones anatómicas del colículo inferior, cuerpo geniculado medial y corteza auditiva, mostrando las vías ascendentes y descendentes entre niveles corticales y subcorticales. La vía extra-lemniscal está coloreada en tono gris. Las conexiones negras son proyecciones ascendentes, las rojas son conexiones cortico-talámicas, y las azules cortico-coliculares. También se observan interacciones entre la corteza auditiva primaria y las áreas secundarias (Belt) (flechas horizontales). Traducción: A1, corteza auditiva primaria. AC, corteza auditiva. CNIC, núcleo central del colículo inferior. DCIC, corteza dorsal del colículo inferior. LCIC y RCIC, cortezas lateral y rostral del colículo

inferior. MGD, división dorsal del cuerpo geniculado medial. MGM, división medial del cuerpo geniculado medial. MGv, división ventral del cuerpo geniculado medial.

2. Justificación

Los sonidos no se presentan de forma aislada y nos encontramos inmersos en una maraña de estímulos que alcanzan nuestros oídos en todo momento. Es una operación esencial del cerebro detectar los estímulos novedosos y potencialmente importantes, e ignorar la información irrelevante del medio. Reaccionar ante los estímulos del ambiente acústico es crítico para la supervivencia.

A pesar de la relevancia adaptativa de estos procesos, todavía se desconocen detalles de los mecanismos neuronales que intervienen en la detección y codificación de sonidos nuevos sobre un fondo sonoro previo y la identificación de patrones sonoros complejos.

Con el fin de ahorrar esfuerzo de integración y facilitar la comunicación y comprensión de señales sonoras, el sistema auditivo parece contar con sistemas de adaptación que le permiten resaltar la aparición de sonidos novedosos en un contexto auditivo dado (1, 24). Vamos a estudiar el papel de la adaptación neuronal en la detección de sonidos nuevos, preguntándonos si es ésta el mecanismo subyacente.

3. Objetivos

I.- Efectuar una revisión bibliográfica sobre publicaciones de la última década que aborden la fisiología de la identificación de sonidos nuevos en los diferentes niveles jerárquicos de la vía auditiva, tanto en humanos como en animales experimentales.

II.- Analizar el papel de la adaptación neuronal y de los posibles mecanismos complementarios que permiten la detección de la novedad.

4. Material y métodos

4.1 Estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se ha realizado en la base de datos PubMed, en marzo de 2018. Se han utilizado varias palabras clave y sus respectivos sinónimos, para sucesivamente crear intersecciones entre los términos. Los operadores booleanos han permitido esto, aumentando la especificidad y sensibilidad de la búsqueda. También se ha incluido el uso de descriptores médicos (MeSH). Los campos de búsqueda de las palabras han sido fundamentalmente el título y el resumen.

Se han combinado los siguientes términos: ("neurons" [MeSH Terms] o "neurons" [título/resumen]) o "neuronal" [título/resumen] o ("acclimatization" [MeSH Terms] OR "acclimatization" [título/resumen]) o "adaptation" [título/resumen] y auditory [título/resumen]. Estos términos se han unido a dos más específicos: MMN [resumen] o SSA [resumen]. Por tanto, la búsqueda consistió en (Neurons OR neuronal OR adaptation) (auditory) (MMN OR SSA).

4.2 Criterios de inclusión y exclusión

Se han tenido en cuenta estos criterios para la selección de los artículos: 1) artículos publicados en los últimos diez años; 2) estudios realizados en humanos o en modelos animales.

Se han utilizado estos criterios de exclusión: 1) no disponibles en versión de texto completo; 2) no redactados en inglés o en español; 3) no pertenecientes a revistas principales; 4) artículos que trataban otros sistemas sensoriales distintos al auditivo; 5) artículos que trataban aspectos patológicos relacionados con la detección de la novedad.

5. Resultados

La búsqueda en PubMed proporcionó un total de 258 estudios. Posteriormente, hemos ido reduciendo el número de resultados aplicando los criterios de selección: tras seleccionar los estudios publicados en los últimos diez años, nos hemos quedado con 107 artículos; después de elegir únicamente aquellos con acceso libre a la versión completa, obtuvimos 104, todos ellos en inglés. Entonces, excluimos aquellos que no pertenecían a revistas principales, así como aquellos que trataban aspectos patológicos o que estudiaban otros sistemas sensoriales distintos al auditivo. Finalmente, conservamos 41 artículos. De ellos, se excluyeron 2 por tratarse de estudios en insectos; y 16 por redundancia de los contenidos tratados, como experimentos con resultados parecidos, o sobre detalles que escapan al tema central. De este modo, el número de artículos que se ha tenido en cuenta para la realización de este trabajo ha sido de 24. 6 de ellos son revisiones. (Desde el comienzo de la búsqueda, el número de revisiones fue reducido, por lo que no se consideró criterio de inclusión).

6. Discusión

6.1 Contexto

El sistema auditivo es un sistema sensorial especializado en la detección de sonidos, de manera que transmite las vibraciones producidas por las ondas de presión del sonido y es capaz de incorporar los estímulos en su dimensión temporal. El sistema auditivo es crucial para la supervivencia, pues nos permite detectar y responder a los estímulos novedosos que se producen en el medio ambiente, elaborando aprendizaje o memoria.

Lo que es novedoso depende del contexto, teniendo importancia los sonidos ocurridos antes y la relación entre ellos. Los estímulos sensoriales previos pueden modificar la respuesta de las neuronas, de manera que la novedad genera una cascada de actividad neuronal mayor que los eventos previsibles (1).

6.2 Adaptación en el sistema auditivo

La adaptación neuronal modula la percepción sensorial. Esta adaptación consiste en la disminución de la respuesta de la neurona ante una estimulación continuada, repetitiva. En el sistema auditivo, puede presentarse en modos distintos: como una fatiga neuronal (descenso generalizado de la actividad neuronal independiente de la repetición); o como un descenso específico en la respuesta de la neurona a un estímulo concreto que se está repitiendo. Cuando el sonido cambia, la neurona recupera la respuesta. Este tipo de adaptación se denomina adaptación específica a estímulos (SSA según la nomenclatura anglosajona, stimulus-specific adaptation). Así pues, al ser específica, produce una respuesta que no se ve reducida ante otro estímulo, siempre y cuando varíe en alguna característica. La neurona responde de nuevo ante el estímulo discrepante. Este proceso de adaptación puede ahorrar energía y atención constante en un entorno sin cambios. No solo esto, sino que la adaptación tiene un papel en la detección de cambios sensoriales, mediante la cual el sistema nervioso identifica estímulos novedosos, respondiendo ante el estímulo discrepante. En el sistema auditivo, la neurona puede presentar adaptación a la frecuencia concreta de un tono, distinguiendo dos tonos con una muy pequeña diferencia entre sus frecuencias. (1, 3).

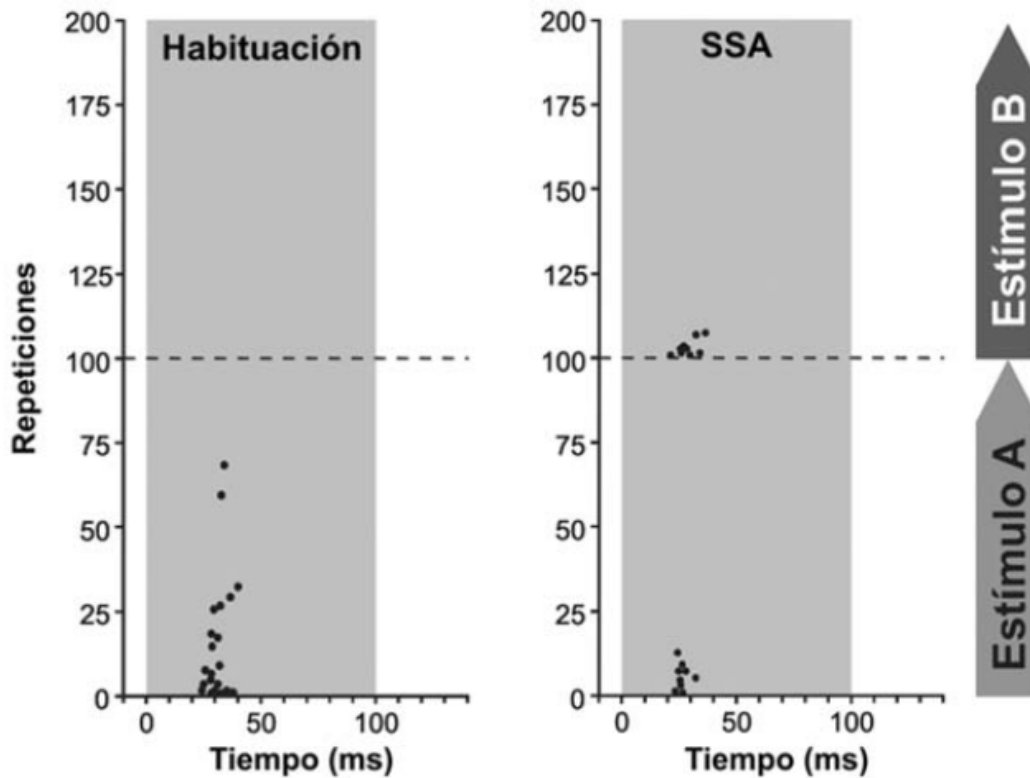


Fig. 4: tomado de Pérez-González et al. (1). Gráficos de puntos que reflejan la respuesta de dos neuronas distintas a una serie de estímulos repetidos. Cada punto representa un potencial de acción. En el eje de abscisas se indica el tiempo transcurrido desde el comienzo del estímulo (con una duración de 100 ms, indicado por el fondo sombreado), mientras que en el de ordenadas se indica el número de repetición del estímulo. Por tanto, los puntos que se encuentran en la misma línea horizontal representan potenciales de acción en respuesta al mismo estímulo. En el caso de una neurona que muestra habituación clásica (izquierda), la respuesta a un estímulo A cesa después de un número de repeticiones. Si en un momento dado el estímulo cambia (representado por la línea discontinua, en la repetición número 100), la neurona permanece habituada y continúa sin responder. Por otro lado, la respuesta inicial de una neurona que exhiba adaptación específica a estímulos (SSA, derecha) es similar, ya que también se adapta tras las primeras repeticiones de un estímulo. Sin embargo, estas neuronas vuelven a responder de forma transitoria inmediatamente (y vuelven a adaptarse) al cambiar el estímulo, sin necesidad de añadir pausa adicional alguna durante el salto del estímulo A al estímulo B.

Se ha descrito SSA ante cambios en la frecuencia, intensidad, duración, y en parámetros más complejos, como la frecuencia de modulación de estas propiedades físicas. La SSA depende de la magnitud de la diferencia entre los estímulos (este experimento muestra

cómo la capacidad de discriminación aumenta con la mayor diferencia entre las frecuencias de los estímulos) (3); y del intervalo entre estímulos, siendo más intensa la adaptación cuanto más cortos sean los intervalos (1, 3). La adaptación es más fuerte ante la mayor tasa de repetición del estímulo estándar y la menor probabilidad de aparición del estímulo discrepante (3, 4).

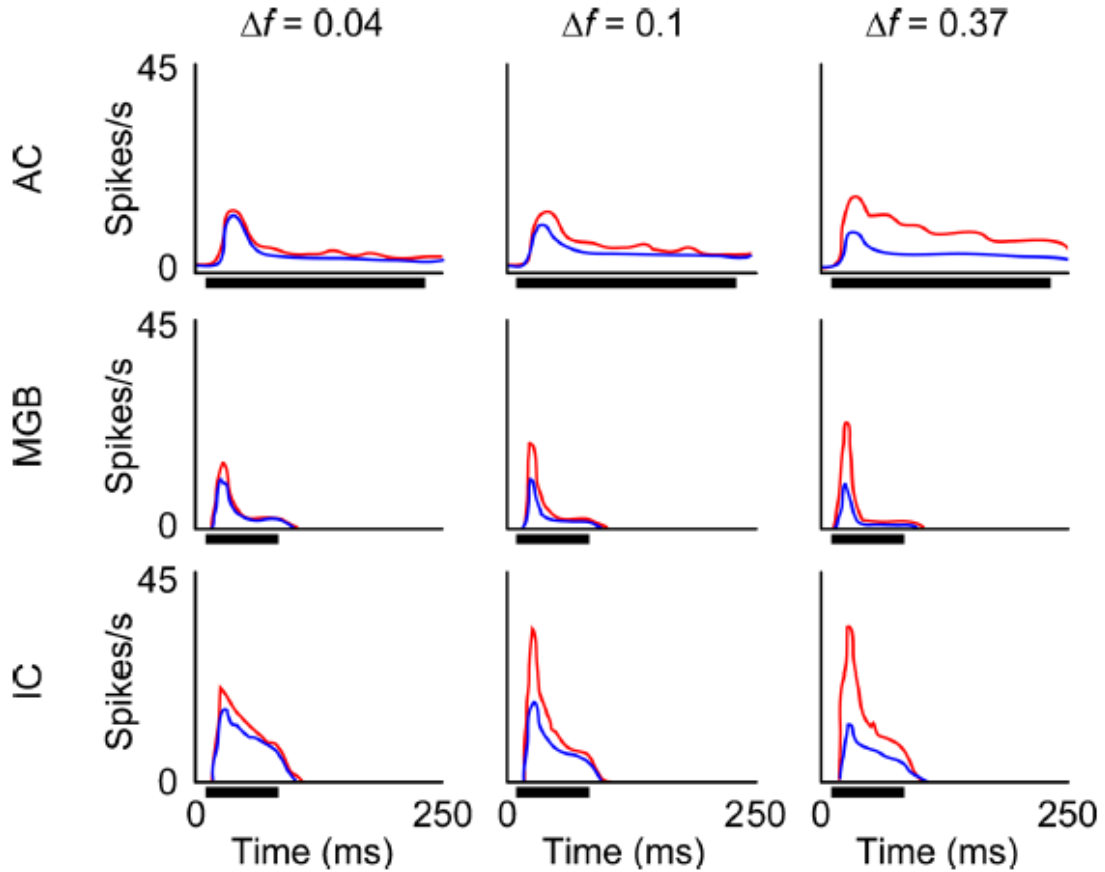


Fig. 5: tomado de Duque D et al. (24). Media de las respuestas (potenciales de acción) de poblaciones de neuronas del colículo inferior (CI), cuerpo geniculado medial (MGB) y corteza auditiva (AC) ante distintos contrastes entre las frecuencias del estímulo estándar y el discrepante (Δf). Estímulo estándar con una probabilidad de aparición del 90% y discrepante con una del 10%. La línea azul representa la respuesta ante el estándar, la roja ante el discrepante. La media de disparos ante ambos estímulos aumenta con la mayor diferencia entre las frecuencias.

La SSA se ha encontrado en el estudio de neuronas a nivel cortical y subcortical (en la corteza auditiva, en el colículo inferior y en el tálamo auditivo) empleando un paradigma oddball (un estímulo estándar o de alta probabilidad interrumpido por uno

discrepante, distinto al estándar, de baja probabilidad, en los modelos básicos discrepando en frecuencia) (1, 3, 4).

En la corteza auditiva de la rata existe SSA incluso con intervalos entre ambos estímulos de hasta 2 segundos, y con una diferencia de frecuencia entre ellos de tan solo un 10% (7).

En el colículo inferior de la rata, el 66% de las neuronas muestran algún grado de SSA usando este paradigma. Las neuronas que no lo muestran, responden igual a todos los estímulos, independientemente de la frecuencia de repetición. Las neuronas parcialmente adaptativas, muestran una respuesta aumentada ante el estímulo oddball a altas frecuencias de repetición. Las neuronas con un grado completo de SSA, reconocen el estímulo discrepante independientemente de la tasa de repetición (3).

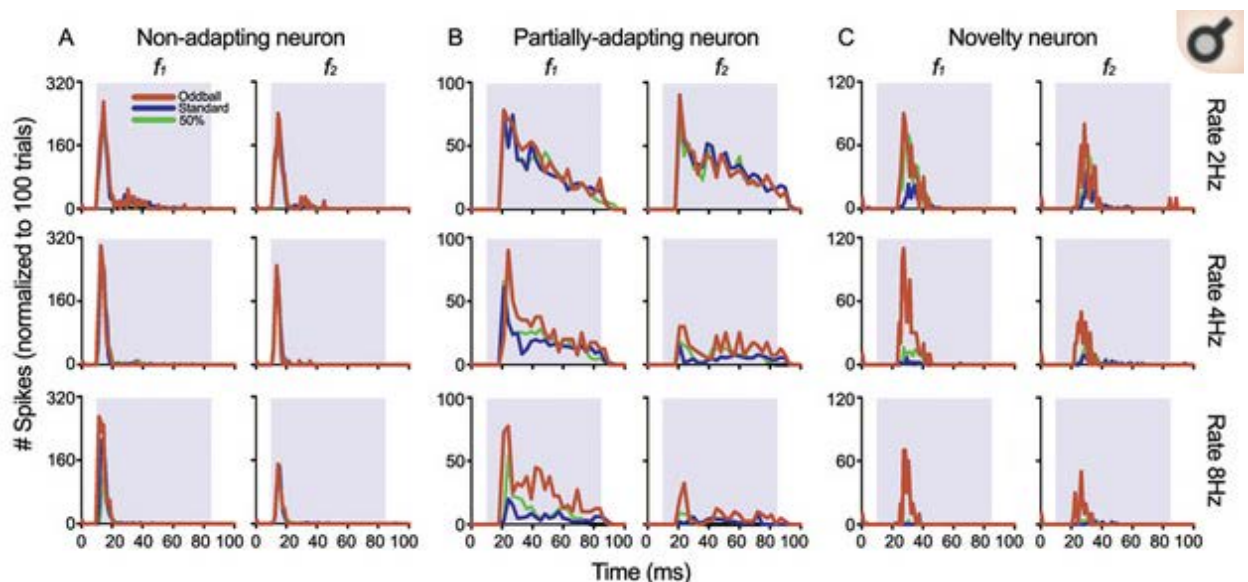


Fig. 6: tomado de Malmierca MS et al. (3). Efecto de las diferentes tasas de repetición del estímulo en las neuronas con distintos grados de adaptación. Se utiliza un paradigma oddball. La línea roja representa las respuestas ante el estímulo oddball (discrepante), la azul ante el estándar, y la verde ante un estímulo con probabilidad de aparición del 50%, en una secuencia en la que ambos estímulos tienen la misma probabilidad de aparición. En todas las neuronas que muestran SSA, las respuestas ante este último estímulo son menores que ante el discrepante o oddball, pero mayores que ante el estándar.

Las neuronas con mayor grado de SSA son más numerosas en la corteza del colículo, a pesar de que también existe SSA en el núcleo central (aunque muy débil e incluso podría decirse que inexistente) (3). Así, las neuronas con SSA se concentran en las

subdivisiones extra-lemniscas, donde reciben numerosas aferencias de la corteza auditiva. Estas proyecciones se decantan por dominios sinápticos con SSA, que así podrían comparar señales descendentes corticales con la información sensorial ascendente (16).

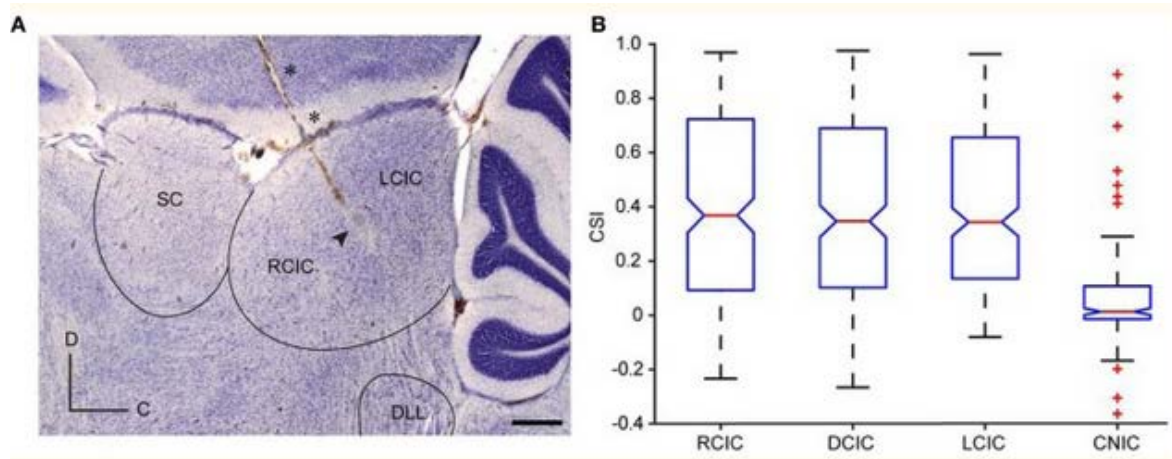


Fig. 7: tomado de Ayala YA et al. (4). Localización anatómica de SSA en el colículo inferior. Box plot con el valor medio de CSI (common-SSA index, un índice comúnmente empleado para cuantificar la SSA neuronal) (línea roja) ordenado por regiones anatómicas. Las regiones corticales ((RCIC, DCIC, and LCIC) muestran un CSI significativamente mayor.

En el tálamo auditivo de la rata, el cuerpo geniculado medial, también hay un porcentaje significativo de neuronas que muestran SSA. Algunas pueden diferenciar dos frecuencias discrepantes en tan solo 0,057 octavas, o con intervalos de 2000 ms. Se encuentran sobre todo en las divisiones mediales y dorsales. Esto, junto con el mayor grado de SSA en la corteza del colículo inferior, asocia este fenómeno a la vía extra-lemniscal (8, 9). Los hallazgos, más recientes, de un aumento de SSA en la corteza auditiva secundaria de la rata apoyan este hecho (21).

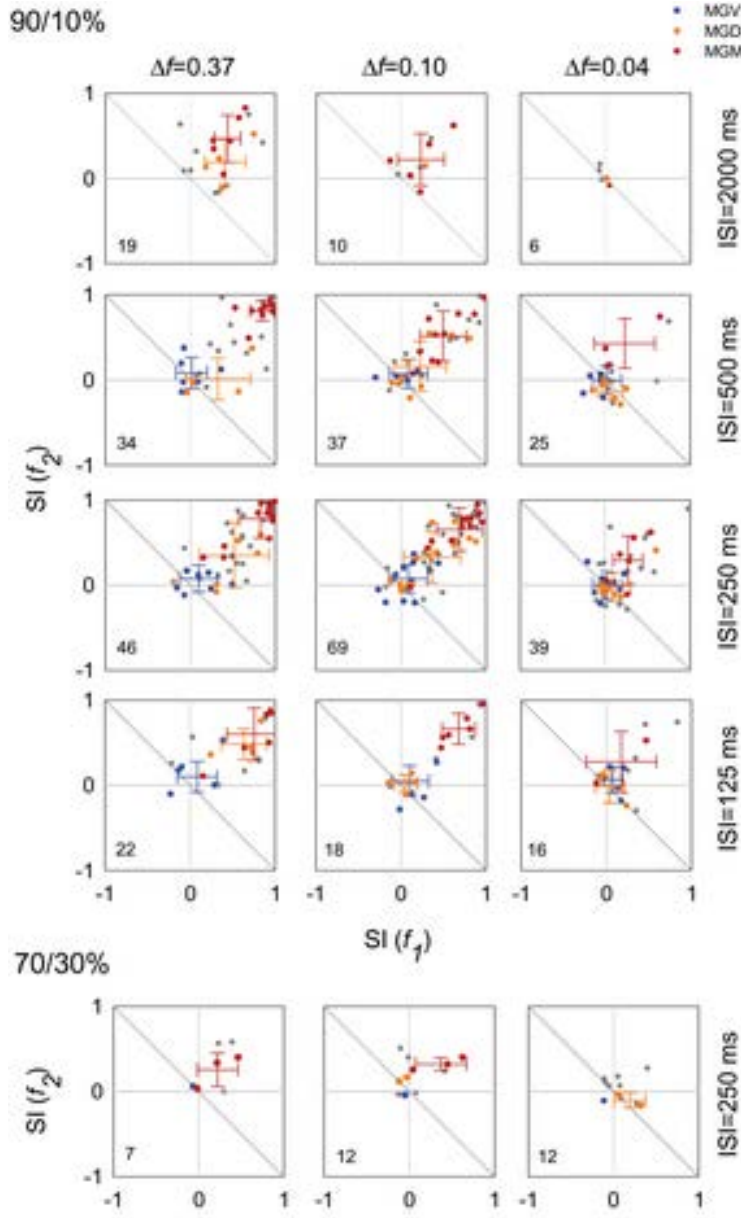


Fig. 8: tomado de Antunes FM (8). SSA en poblaciones neuronales de las subdivisiones del cuerpo geniculado medial. Respuestas ante f_1 y f_2 con diferentes gradientes de frecuencia entre ellos (Δf s), y distintos intervalos entre los estímulos (2000 ms, 500 ms, 250 ms, and 125 ms). Dos secuencias con distinta probabilidad de aparición del estímulo discrepante (en A, 90/10%; en B, 70/30%). Cada punto en cada panel representa datos de una neurona. Las neuronas testadas en más de una condición aparecen en más de un panel. Los números en el cuadrante inferior derecho de cada panel indican el número de neuronas testadas en cada condición. Los puntos azules representan neuronas de la subdivisión ventral del cuerpo geniculado medial (MGV), los amarillos de la dorsal (MGD) y los rojos de la medial (MGM). Los puntos grises representan neuronas que no han podido ser asignadas a una subdivisión. Las cruces indican la media y la desviación estándar de las neuronas localizadas en cada división. En la mayoría de las condiciones las respuestas ante f_1 se encuentran por encima de la diagonal, indicando la

presencia de SSA. SSA es mayor ante los intervalos entre estímulos intermedios (250 y 500 ms), los mayores gradientes entre las frecuencias (Δf s de 0,37 y 0,10) y la menor probabilidad del estímulo discrepante (90/10%). SSA es más fuerte en la subdivisión medial (MGM), intermedia en la dorsal (MGD) y más débil en la ventral (MGV).

¿Es esta adaptación específica un mecanismo de procesamiento descendente o ascendente (“topdown” o “bottomup”)? la latencia media de las neuronas que muestran SSA en el colículo no es mayor que la del resto (1). Comparando SSA de las neuronas del colículo inferior y la corteza auditiva, las primeras tienen una menor latencia de respuesta al estímulo oddball que las segundas. Además, muestran la respuesta aumentada en la porción inicial del gráfico, tras el inicio del estímulo; mientras que las de la corteza muestran una mayor respuesta más tarde, en la porción sostenida de la gráfica. Por tanto, la respuesta a la novedad en el colículo inferior precede a la corteza al inicio del estímulo, y las aferencias corticales no son el mecanismo de generación. A pesar de esto, se sabe que el cuerpo geniculado medial recibe proyecciones corticales numerosas que son diez veces superiores a las ascendentes. Esto también ocurre, aunque en menor medida, en el colículo inferior (3, 4, 22).

Estudios de desactivación de la corteza auditiva ipsilateral (4, 5, 6) han demostrado que los cambios en la SSA en el colículo inferior y en el cuerpo geniculado medial son mínimos. En general, no se observa la eliminación de SSA en las neuronas del colículo inferior. Sí se dan cambios en las propiedades básicas de respuesta ante todos los estímulos en la mayoría de las neuronas, pero los cambios en SSA fueron menos comunes. Al darse ante todos los estímulos por igual, la respuesta ante el discrepante sigue siendo mayor. Solo alrededor de la mitad de las neuronas con SSA del colículo mostraron cambios en su grado de SSA, aumentándolo o disminuyéndolo (en el primer caso, casi extinguiéndose la respuesta ante el estímulo estándar; en el segundo, aumentando más la tasa de disparo ante el estándar que ante el discrepante). El grupo que disminuía su sensibilidad adaptativa fue mayor (34%), pero siguió mostrando SSA (5, 22).

En el caso del tálamo, SSA se conserva en el cuerpo geniculado medial, mostrando solo algunos cambios pequeños en algunas neuronas. Aunque ciertas propiedades de la respuesta neuronal se ven modificadas, como la latencia o la tasa de disparos, esto

ocurre ante todos los estímulos, y el grado de SSA no se altera significativamente (6, 22).

Por tanto, SSA se genera en niveles subcorticales, pudiendo tratarse de una transmisión ascendente “bottom-up” a lo largo de los niveles de la vía auditiva (o generándose en cada uno de ellos), mientras proyecciones corticales descendentes modulan cada nivel. Las aferencias corticales no generan SSA, sino que modulan la respuesta de las neuronas. Se trata de un sistema organizado jerárquicamente, y no de un único procesamiento cortical, que favorece la distinción de la información relevante.

6.3 Potencial de disparidad o Mismatch negativity (MMN)

La adaptación específica a estímulos puede ser el correlato neuronal subyacente tras el potencial de disparidad (mismatch negativity, MMN), un componente de los potenciales evocados registrado en el humano ante la detección de novedad sensorial. Se genera empleando una estimulación con el paradigma oddball (fig. 3). Los potenciales eléctricos evocados se representan como secuencias de ondas, se obtienen mediante EEG o MEG, y se deben a la activación de poblaciones de neuronas cerebrales ante estímulos externos. Se trata de una onda negativa que se obtiene restando la onda evocada por el estímulo estándar de la (distinta) generada por el estímulo discrepante. Comienza 100 o 200 ms después del inicio del estímulo, siendo un componente de latencia larga, y tiene una duración similar. Su origen se ha ubicado en la región frontocentral del cráneo, bilateralmente en el plano supratemporal de la corteza auditiva, y con contribución prefrontal (1, 2, 4, 15). También se han detectado potenciales de disparidad morfológica y funcionalmente similares al humano en animales sedados y despiertos, como en este estudio en la corteza auditiva primaria y secundaria de la rata con anestesia epidural (17).

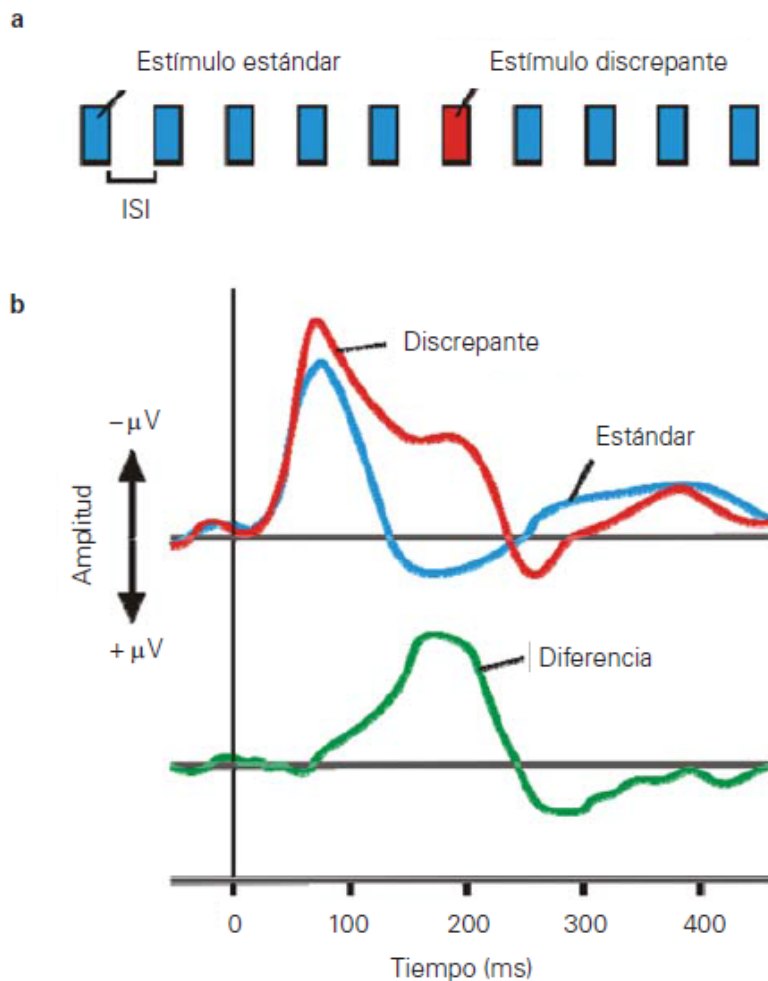


Fig. 9: tomado de Pérez-González et al. (1). a) Diagrama de una secuencia de estímulos durante un paradigma oddball. Se emplean dos estímulos distintos, uno con alta frecuencia (estímulo estándar) y otro con una frecuencia baja (estímulo discrepante), ordenados de forma aleatoria; b) Tras presentar este tipo de secuencias sucesivas veces registrando los potenciales evocados, la respuesta promediada a los estímulos estándares es distinta a la respuesta promediada a los estímulos discrepantes. La diferencia entre ambas respuestas muestra una clara desviación, que se conoce como potencial de disparidad (MMN).

El MMN muestra que el sistema auditivo puede diferenciar las características físicas de los sonidos (frecuencia, duración, intensidad, posición de la fuente sonora, estructura fonética, intervalo entre estímulos) y reconocer patrones regulares, organizando los estímulos percibidos (por ejemplo, la alternancia de dos tonos distintos, o de múltiples tonos con relaciones abstractas), evocándose con la interrupción de la regularidad auditiva, e incluso ante la ausencia de un tono esperado (1, 2, 4). También es generado ante estímulos complejos, con mayor amplitud y menor latencia que ante los tonos

puros. Así, la novedad puede ser una desviación simple o la violación de una regularidad más compleja (2, 15). Por ello, no se evoca ante un único estímulo, porque necesita la comparación con los registros anteriores. Estos crean una memoria ecoica o huella sensorial, que tiene una duración de unos pocos segundos en el ser humano. Si el sonido novedoso ocurre mientras se mantiene esta memoria, se detecta el cambio (2).

La amplitud del MMN depende del intervalo entre estímulos (disminuyendo cuando el intervalo es largo), la probabilidad del estímulo discrepante, la magnitud de la diferencia entre las propiedades físicas de los estímulos (a mayor diferencia, mayor amplitud). La latencia también puede variar ligeramente según el tipo de regularidad que se ha violado o la magnitud de la diferencia, disminuyendo con el aumento de esta magnitud (2).

Al requerir una “memoria”, se asumió que la detección de la novedad es tarea de la corteza. Pero MMN se ha visto conservado en el sueño, en coma y bajo anestesia. Igualmente, se ha detectado cuando el sujeto está realizando otra tarea sin relación con el estímulo (2). Esto indica una independencia, al menos parcial, de la corteza y su origen automático también en núcleos auditivos subcorticales. Potenciales similares se han encontrado en niveles subcorticales en animales, como en el tálamo del cerdo y en el colículo inferior de la rata (1, 4).

Los mecanismos que subyacen al MMN y su relación con la adaptación han sido teorizados por dos hipótesis, la hipótesis de la memoria y la hipótesis de la adaptación (2).

La primera hipótesis (hipótesis de memoria) basa la generación del MMN en una comparación entre el estímulo entrante y una memoria sensorial que han conformado los sonidos previos. Este modelo perceptual es contrastado con el nuevo sonido, y la detección de la diferencia genera el MMN. Por tanto, se genera ante un cambio en la regularidad previa, ajustándose el modelo al nuevo cambio (2). MMN surgiría de una red frontal-temporal, que detecta la violación de la regularidad apoyándose en una memoria sensorial (20). No puede explicarse exclusivamente por la adaptación, que se da ante la repetición de un estímulo concreto, sino que las neuronas tienen una verdadera capacidad para detectar la desviación de la regularidad, pudiendo detectar

violaciones de reglas complejas. Un detalle importante es que es difícil diferenciar la adaptación y la verdadera detección de la desviación cuando se utiliza solo un paradigma oddball clásico en el que se repite el estímulo estándar (15).

La segunda hipótesis (hipótesis de la adaptación) propone que el MMN se debe a un proceso simple y mecánico de adaptación neuronal, local y a corto plazo, en la corteza auditiva. La reducción en la actividad neuronal ante el estímulo estándar retrasa y disminuye N1. N1 es una porción negativa de la onda del potencial evocado, que se asocia con el procesamiento auditivo en la corteza auditiva primaria. MMN no sería un componente distinto a N1, sino una porción N1 distinta, al restar el potencial evocado por el estímulo estándar del evocado por el discrepante. Sin embargo, esto no explica distintos aspectos, como que pueda obtenerse MMN en ausencia de N1 durante el sueño; ante la ausencia del estímulo estándar en una secuencia, o ante una sucesión de sonidos con frecuencias descendentes sin que una en concreto se repita (1, 2).

Más recientemente, se ha acuñado una nueva posibilidad, la hipótesis de la codificación de la predicción (predictive coding), que intenta ser un marco común que unifique las teorías de la memoria y la adaptación. Propone que la percepción surge tras integrar los estímulos recibidos y una predicción basada en el modelo sensorial previo. Así, la corteza sensitiva implementa un modelo jerárquico de la realidad: las neuronas de niveles superiores generan predicciones que influyen en el procesamiento de las de niveles inferiores, con aferencias que modulan las respuestas neuronales. Las respuestas neuronales (y la actividad general recogida en los potenciales evocados) son reflejos de un error de predicción. El error de predicción entre lo esperado y el estímulo percibido supone la necesidad de ajustar el modelo, informando estas áreas inferiores sobre las características discordantes. Con la repetición del nuevo estímulo, el ajuste se refleja en la supresión del MMN (2, 18, 19). Actualmente, el MMN es ampliamente considerado una señal de error de predicción en la percepción (22).

6.4 Error de predicción, MMN y SSA

SSA y MMN están implicados, entonces, en la detección de la novedad, y podrían ser manifestaciones de un mismo proceso sensorial. SSA se ha propuesto como correlato neuronal del MMN, algo que genera controversia.

Algunos puntos en común entre SSA y MMN son: ambos se han obtenido clásicamente ante un paradigma oddball; sus magnitudes aumentan con la mayor magnitud de la diferencia entre los estímulos, así como con el acortamiento de los intervalos; ambas latencias disminuyen con la mayor magnitud de la diferencia (1, 4).

Sin embargo, un punto conflictivo es la generación de MMN ante la ausencia de un estímulo y ante discrepancias abstractas entre ellos, por ejemplo, un tono ascendente en una secuencia de tonos regularmente descendentes (2). Otras diferencias importantes entre ambos se encontraron en sus latencias y sus orígenes: SSA en la corteza auditiva primaria y con una latencia temprana (20-30 ms); y MMN con una latencia mayor (de entre 50 y 100 ms en la rata y mayor en el humano), y distribución en la corteza secundaria. Esto podría significar que la generación del MMN no se explique solo por la SSA y que ésta ocurra primero. (1, 4). Un estudio reciente (21), basado en un mapa muy detallado de todo el cortex auditivo de la rata y utilizando un paradigma oddball, ha encontrado por primera vez SSA en la corteza auditiva secundaria, y con propiedades diferentes. Una SSA más fuerte se encontró en la corteza secundaria, mostrándose un gradiente topográfico (que concuerda con la presencia de mayor SSA en las zonas extra-lemniscas, o secundarias, del colículo inferior y del cuerpo geniculado medial). Y, además, dentro del rango de latencia del MMN en la rata.

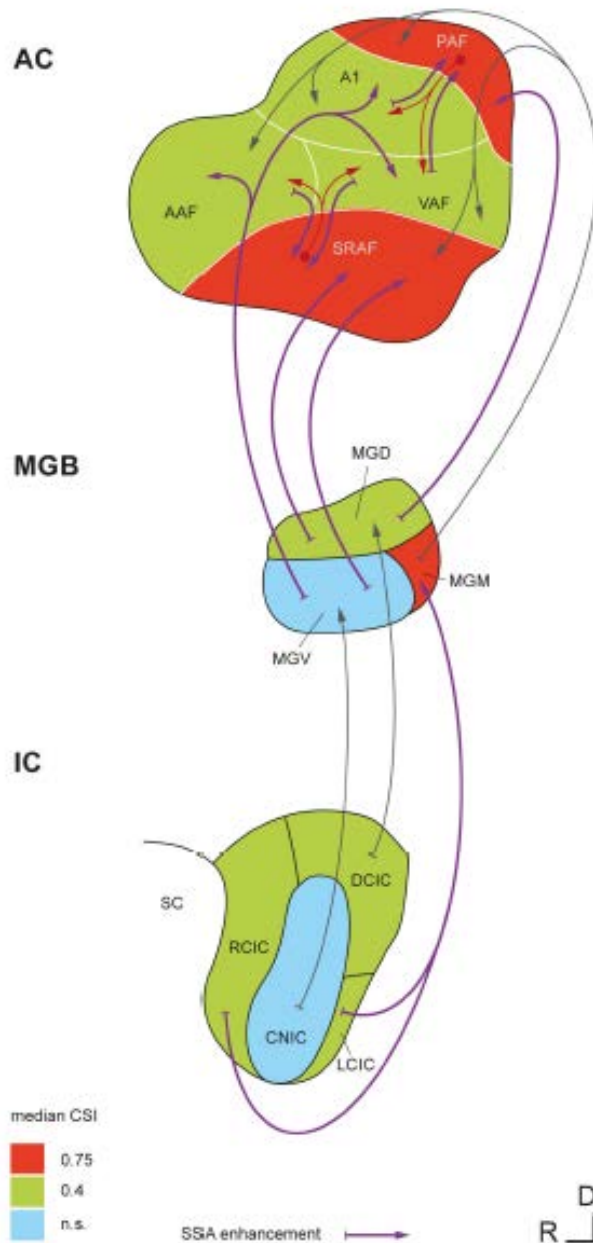


Fig. 10: tomado de Nieto-Diego J et al. (21). SSA en la vía auditiva extra-lemniscal. (CSI, common-SSA index, es un índice ampliamente utilizado para cuantificar la SSA presente en la respuesta neuronal). SSA está prácticamente ausente en las divisiones lemniscales del colículo inferior y del cuerpo geniculado medial, pero se encuentra aumentado en las extra-lemniscas de ambos, con magnitudes comparables a las de la corteza auditiva. Los valores más extremos de SSA existen en las áreas no primarias de la corteza auditiva y en la subdivisión medial del cuerpo geniculado medial. Observamos que SSA se ve aumentado en las proyecciones tálamo-corticales, tanto lemniscales como extra-lemniscas. SSA es una propiedad prevalente en la vía extra-lemniscal, incluso a nivel cortical. Esta vía, a diferencia de la lemniscal, no muestra una organización tonotópica, se adapta ante estímulos repetitivos, responde ante estímulos más complejos. En la vía lemniscal predomina una representación fiel del estímulo recibido,

pudiendo suponer la extra-lemniscal una vía jerárquica de procesamiento sensorial que codifica la regularidad, y que es sensible a cambios complejos.

Todo lo anterior indica que, para poder identificar un estímulo como novedoso, deben existir redes neuronales que comparen los estímulos que llegan con los previos. Este podría ser el papel de las neuronas con adaptación específica a estímulos (SSA). Su experiencia previa determina su sensibilidad futura, lo que sugiere que la SSA podría ser el mecanismo subyacente a la codificación predictiva (predictive coding) y al MMN. SSA como proceso de adaptación podría contribuir a la codificación reduciendo la respuesta a la información redundante. Como ha sido demostrado, existen conexiones que hacen posible una interacción entre un flujo predictivo descendente y un flujo ascendente, lo que permite una constante optimización de la representación sensorial. Aunque no se conoce con exactitud la organización, que las aferencias corticales moduladoras sean más densas en las zonas subcorticales que muestran un alto grado de SSA sugiere que estas neuronas tienen un papel clave en la integración de la información (22).

Sin embargo, esto no demuestra que MMN (considerado señal del error de predicción) se deba exclusivamente a la adaptación por repetición (SSA) a nivel neuronal. La hipótesis de la codificación predictiva jerárquica (predictive coding) explica tanto la adaptación (supresión de la respuesta por repetición) como la actividad predictiva de la neurona. Los potenciales de disparidad (MMN y análogos en animales) pueden deberse a ambos fenómenos a nivel celular.

Esta teoría asume que la generación de predicciones y errores de predicción (actividad predictiva) podría ocurrir en cada nivel de la vía auditiva, aunque los estudios demostrando actividad predictiva de la neurona se habían realizado solo en la corteza. En este estudio (23), se demuestra también en niveles subcorticales. Se recogen las respuestas de neuronas del colículo inferior, cuerpo geniculado medial y corteza auditiva de ratas, ante paradigmas oddball diseñados para diferenciar la supresión por repetición (SSA) de la actividad predictiva (error de predicción). Así pues, podemos concluir que la actividad predictiva es una parte importante de la respuesta de las neuronas a lo largo de la vía auditiva. El error de predicción va aumentando al ascender (del colículo inferior, al cuerpo geniculado medial, y a la corteza, “bottom-up”); y

dentro de cada estación, es mayor en la vía extra-lemniscal que en la lemniscal. Los mayores valores del error de predicción se encuentran en la corteza auditiva secundaria. La corteza y las áreas extra-lemniscas son las más sensibles a los cambios en el contexto acústico (23).

También se ha sugerido que esta actividad predictiva es la causa de los potenciales de disparidad evocados (MMN y análogos), que también aumentan en amplitud al ascender en la vía. Se recogen los análogos al MMN evocados en estas ratas, usando este nuevo paradigma de oddball. Al descomponer los potenciales de disparidad en una porción debida a la supresión por repetición y otra debida al error de predicción, se observa un aumento sistemático de la proporción debida al error de predicción según asciende la vía auditiva; así como en el área extra-lemniscal de cada nivel. Las señales de error de predicción se organizan jerárquicamente desde estructuras subcorticales (23).

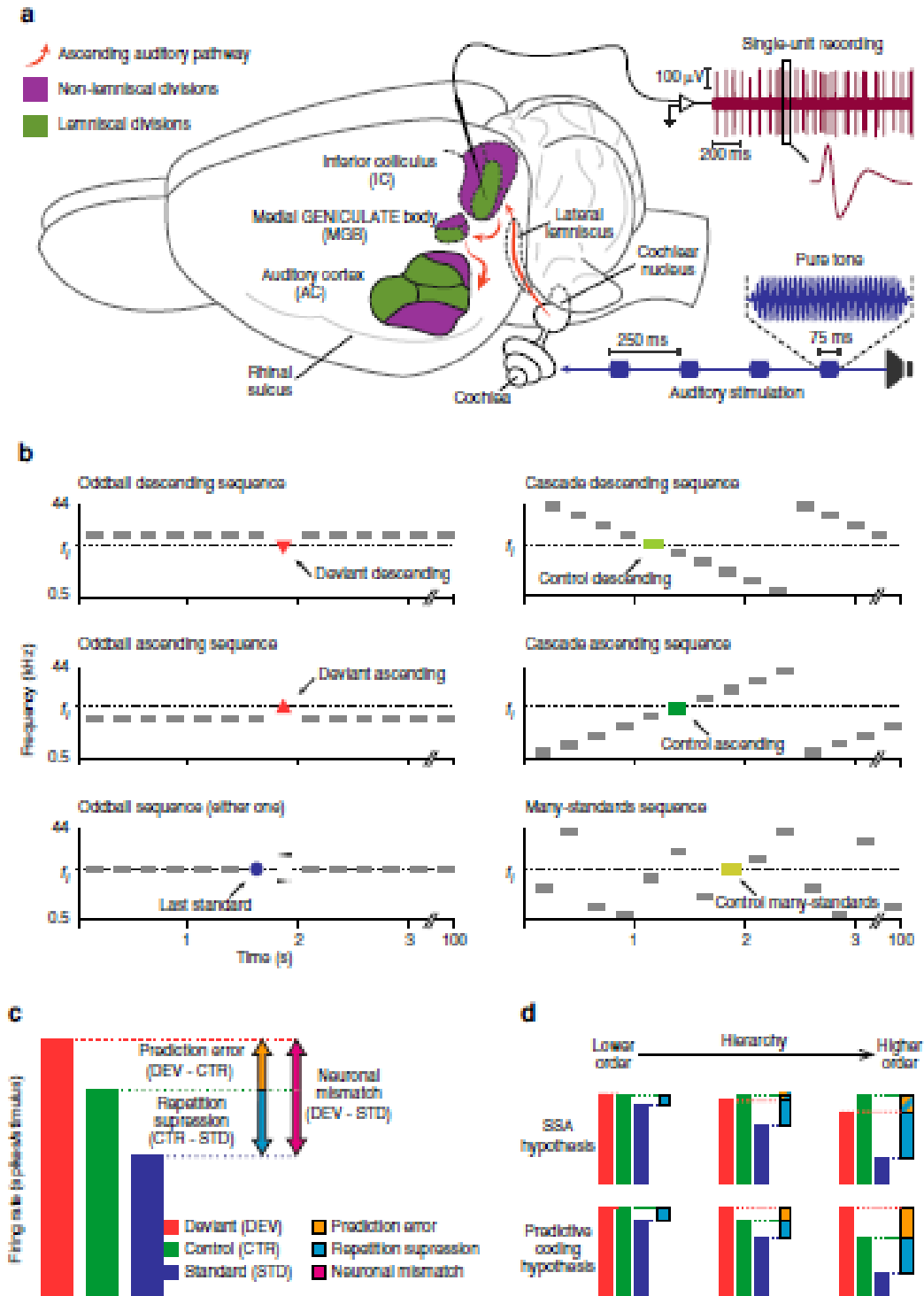


Fig. 11: tomado de Parras GG et al. (23). a) Diseño del experimento. Las respuestas ante tonos puros de neuronas aisladas del colículo inferior, cuerpo geniculado medial y corteza auditiva son grabadas. Mientras, se graba también un potencial evocado. Se representan las subdivisiones lemniscales y extra-lemniscales de las estaciones auditivas. b) secuencias de estimulación: Para cada neurona, se han utilizado diez tonos dentro de estas secuencias. Cada tono f_i ($i = 1...10$) podía presentarse en las dos condiciones experimentales (estándar y

discrepante, en secuencias oddball, columna derecha) y en dos condiciones controles que permiten eliminar el efecto de la supresión de la respuesta por repetición (cascada y secuencia con muchos estímulos estándar, columna izquierda). c) Descomposición del potencial de disparidad (obtenido tras restar al potencial evocado ante el estímulo discrepante o DEV el evocado por el estándar o STD). Las secuencias cascada se utilizan para determinar si esta diferencia (normalmente la respuesta ante DEV mayor que ante STD) se debe la actividad predictiva, y no solo a SSA. Las secuencias cascada están libres del efecto de la repetición, ya que ningún tono se repite. La codificación predictiva asume que una resta CTR–STD con valor positivo representa una supresión de la respuesta por repetición; mientras que un valor positivo ante DEV–CTR representa el error de predicción. d) La teoría de la SSA defendería una supresión en la respuesta ante el estándar que iría aumentando al ascender en la vía auditiva. Para la codificación predictiva, también la supresión por repetición ante el estándar (barra azul) va aumentando, pero las respuesta ante el desviante (DEV) son mayores que ante el control (CTR) (debido a que la regularidad mayor en estas secuencias crea una expectativa sensorial, memoria, mayor que en las secuencias cascada, por lo que aumenta el error de predicción). Esto se vería más acentuado al ascender en la vía auditiva.

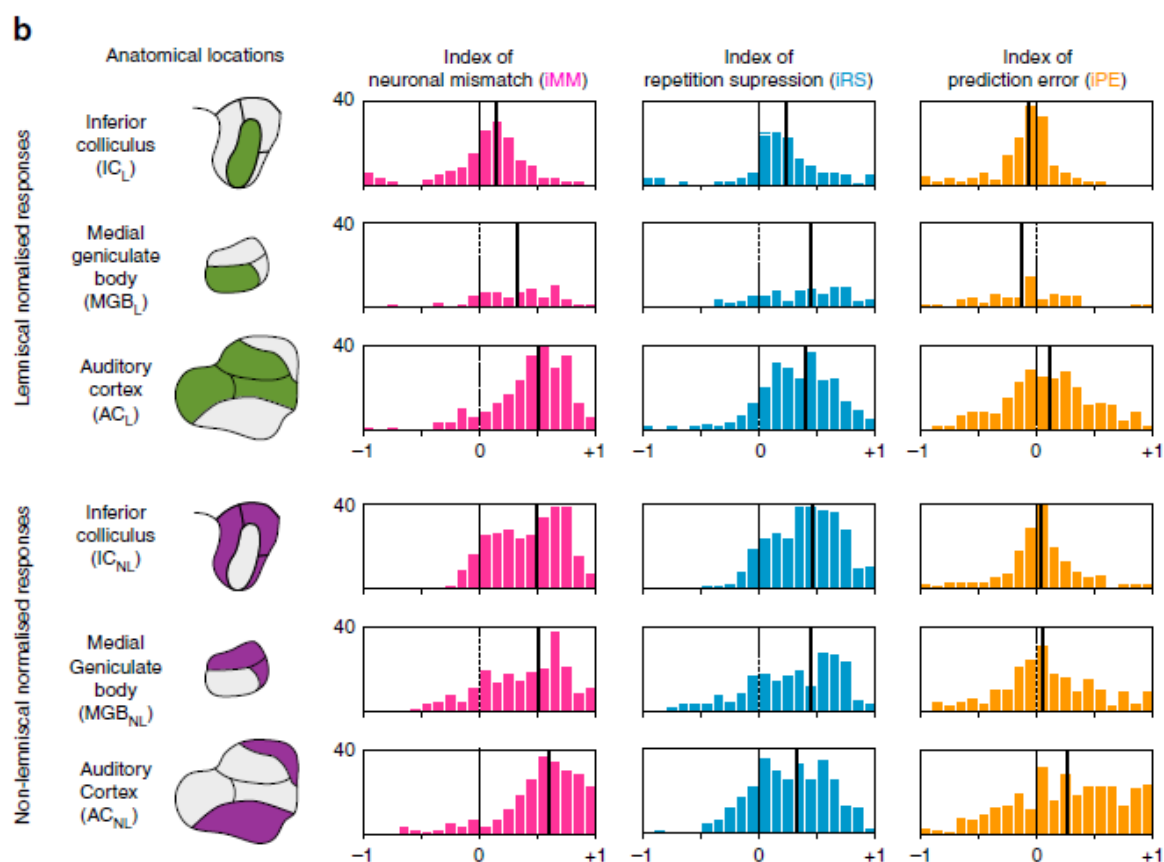


Fig. 12: tomado de Parras GG et al. (23). Histogramas que representan la distribución en cada estación de tres índices para cada respuesta neuronal. Para cuantificar la contribución de la

supresión por repetición y del error predictivo en la generación de los potenciales de disparidad, se normalizan las respuestas neuronales ante tres condiciones (DEV, STD, CTR). El “index of neuronal mismatch” ($iMM = DEV - STD$) es la diferencia relativa entre la respuesta ante el discrepante y el estándar en los paradigma oddball. El “index of neuronal repetition suppression” ($iRS = CTR - STD$), es la reducción relativa de la respuesta ante el estándar, comparado con el control. Por tanto, cuantifica el efecto de la repetición. Por último, el “index of neuronal prediction error” ($iPE = DEV - CTR$) es el incremento relativo en la respuesta ante el tono discrepante, comparado con el control. Refleja la actividad predictiva, y cuantifica la porción del potencial de disparidad que se debe al error de predicción. La relación $iMM = iRS + iPE$ es una representación funcional y cuantitativa del potencial de disparidad.

6.5 Neuromodulación de la detección

Los mecanismos subyacentes a los procesos neuroquímicos asociados a la detección de la novedad no se conocen con exactitud, siendo un aspecto importante a estudio.

Numerosos estudios han demostrado la participación de neurotransmisores en la modulación de las respuestas a estímulos nuevos. Así pues, se han descrito reducciones en la amplitud del MMN tras la aplicación de ketamina (antagonista NMDA) en animales y en humanos, lo que sugiere que el MMN depende, al menos parcialmente, de una plasticidad sináptica dependiente de NMDA y regulada por neurotransmisores glutaminérgicos (1, 2).

La neurotransmisión inhibitoria local también modula y sintoniza de manera muy sutil la SSA. Estos estudios utilizan un antagonista de los receptores GABA_A (gabazina) en neuronas del colículo inferior, mostrando cómo reduce el grado de SSA y cambia su dinámica temporal (la adaptación al estímulo estándar es más lenta), pero no lo suprime. Así, la inhibición mediada por receptores GABBA_A es un mecanismo de control que no crea SSA, pero lo modula y afina, controlando la ganancia de la respuesta neuronal. El GABBA_A aumenta la prominencia del estímulo discrepante (4, 10, 11). Este es un

neurotransmisor inhibitor también importante en el cuerpo geniculado medial. Activando receptores GABBA_A con GABBA o con un agonista (gaboxadol), el grado de SSA aumenta, disminuyendo más la respuesta al estímulo común. El bloqueo de los receptores con gabazine disminuye el grado de SSA (12). Así, el circuito gabaérgico actúa aumentando la adaptación específica, reduciendo la información redundante.

En cambio, agonistas del receptor canabinoide 1 reducen SSA en las neuronas del colículo inferior, aumentando la respuesta solo al estímulo estándar (13). La acetilcolina tiene el mismo efecto, mediado por receptores muscarínicos, sobre todo en las neuronas parcialmente adaptativas del colículo (14).

En el colículo inferior, las proyecciones corticales emplean el neurotransmisor glutamato, pudiendo basarse la codificación de la predicción en la plasticidad neuronal dependiente de canales NMDA (22). Futuros estudios ayudarán a desentrañar el papel de la plasticidad sináptica en la generación de MMN y SSA.

Transmitter type receptor		IC				MGB			SSA implication
		Lemniscal		Non-lemniscal		Lemniscal		Non-lemniscal	
		CNIC	DCIC	LCIC	RCIC	MGBv	MGBd	MGBm	
Glutamate	AMPA	Homogeneous				Homogeneous			Unlikely
	NMDA	+	+++			+	+++		<u>Likely</u>
	mGluR	-	+++			-	+++		Likely
GABA	A	Dorsal	Clusters			Homogeneous			<u>Gain control</u>
	B	+++	+	+++	+	+++	+++	-	Low
Glycine		Ventral	+			-	-	-	Unlikely, IC only
Acetylcholine	Muscarinic	-	+	+	-	Homogeneous			Attention?
	Nicotinic	-	+++	+++	-	Homogeneous			Attention?
Serotonin		+	+++	+++	+++	+	+++	Unknown	Attention?
Norepinephrine		+	+++	+++	+++	Unknown			Learning?
Dopamine		+	+++	+++	+++	Very low			Learning? IC only
Endocannabinoids		Unknown	Unknown	Present		Unknown			Speculative
nNOS		+	+++	+++	+++	Unknown			Speculative
Dynorphin		+	+	+++	+++	Unknown			Unknown
Enkephalin		Homogeneous				Unknown			Unlikely
Substance P		+	+++	+++	+++	Unknown			Speculative

Fig. 13: tomado de Duque D et al. (24). Distribución de receptores en el colículo inferior (IC) y cuerpo geniculado medial (MGB), indicando la densidad (- ausente, de + a +++ creciente densidad).

Para finalizar, conviene mencionar que la SSA se podría generar por otros mecanismos intrínsecos, como el establecimiento de corrientes de potasio. Activadas por cambios de potencial o por glutamato, hiperpolarizan la célula y disminuyen su respuesta (15).

7. Conclusiones

-Atender a los estímulos novedosos es crítico para la supervivencia. El cerebro tiene que responder a lo que es importante en la escena auditiva.

-Ante un sonido nuevo, las neuronas del sistema auditivo central pueden responder gracias a un fenómeno conocido como adaptación específica a estímulos. Sin embargo, también tienen capacidad para detectar activamente cambios en una regularidad, respondiendo así ante una discrepancia con predicciones establecidas en cada nivel de la vía auditiva. Esta respuesta se conoce como error de predicción. Estos fenómenos son más fuertes en la vía extra-lemniscal auditiva, que detecta mejor la novedad.

-La percepción auditiva de la novedad resulta de la comparación de la regularidad anterior con los estímulos recibidos.

-Los potenciales evocados medidos en humanos y animales ante la detección de sonidos nuevos (MMN) son una muestra de estos fenómenos neuronales.

8. Bibliografía

1. Pérez-González D, Covey E, Malmierca MS. Detection of novel sounds. Multiple manifestations of the same phenomenon?. *Rev Neurol*. 2008;46(2):102-8.
2. Garrido MI, Kilner JM, Stephan KE, Friston KJ. The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms. *Clin Neurophysiol*. 2009;120(3):453-63.
3. Malmierca MS, Cristaudo S, Pérez-González D, Covey E. Stimulus-specific adaptation in the inferior colliculus of the anesthetized rat. *J Neurosci*. 2009;29(17):5483-93.
4. Ayala YA, Malmierca MS. Stimulus-specific adaptation and deviance detection in the inferior colliculus. *Front Neural Circuits*. 2013;6:89.
5. Anderson LA, Malmierca MS. The effect of auditory cortex deactivation on stimulus-specific adaptation in the inferior colliculus of the rat. *Eur J Neurosci*. 2013;37(1):52-62.
6. Antunes FM, Malmierca MS. Effect of auditory cortex deactivation on stimulus-specific adaptation in the medial geniculate body. *J Neurosci*. 2011;31(47):17306-16.

7. Taaseh N, Yaron A, Nelken I. Stimulus-specific adaptation and deviance detection in the rat auditory cortex. *PLoS One*. 2011;6(8):e23369.
8. Antunes FM, Nelken I, Covey E, Malmierca MS. Stimulus-specific adaptation in the auditory thalamus of the anesthetized rat. *PLoS One*. 2010;5(11):e14071.
9. Anderson LA, Christianson GB, Linden JF. Stimulus-specific adaptation occurs in the auditory thalamus. *J Neurosci*. 2009;29(22):7359-63.
10. Pérez-González D, Malmierca MS. Variability of the time course of stimulus-specific adaptation in the inferior colliculus. *Front Neural Circuits*. 2012;6:107.
11. Pérez-González D, Hernández O, Covey E, Malmierca MS. GABA(A)-mediated inhibition modulates stimulus-specific adaptation in the inferior colliculus. *PLoS One*. 2012;7(3):e34297.
12. Duque D, Malmierca MS, Caspary DM. Modulation of stimulus-specific adaptation by GABA(A) receptor activation or blockade in the medial geniculate body of the anaesthetized rat. *J Physiol*. 2014;592(4):729-43.
13. Valdés-Baizabal C, Parras GG, Ayala YA, Malmierca MS. Endocannabinoid Modulation of Stimulus-Specific Adaptation in Inferior Colliculus Neurons of the Rat. *Sci Rep*. 2017;7(1):6997.

14. Ayala YA, Malmierca MS. Cholinergic Modulation of Stimulus-Specific Adaptation in the Inferior Colliculus. *J Neurosci*. 2015;35(35):12261-72.
15. Malmierca MS, Sanchez-Vives MV, Escera C, Bendixen A. Neuronal adaptation, novelty detection and regularity encoding in audition. *Front Syst Neurosci*. 2014;8:111.
16. Ayala YA, Udeh A, Dutta K, Bishop D, Malmierca MS, Oliver DL. Differences in the strength of cortical and brainstem inputs to SSA and non-SSA neurons in the inferior colliculus. *Sci Rep*. 2015;5:10383.
17. Jung F, Stephan KE, Backes H, Moran R, Gramer M. Mismatch responses in the awake rat: evidence from epidural recordings of auditory cortical fields. *PLoS One*. 2013;8(4):e63203.
18. Wacongne C, Changeux JP, Dehaene S. A neuronal model of predictive coding accounting for the mismatch negativity. *J Neurosci*. 2012;32(11):3665-78.
19. Heilbron M, Chait M. Great expectations: Is there evidence for predictive coding in auditory cortex? *Neuroscience*. 2017.
20. Kurkela JLO, Lipponen A, Kyläheiko I, Astikainen P. Electrophysiological evidence of memory-based detection of auditory regularity violations in anesthetized mice. *Sci Rep*. 2018;8(1):3027.

21. Nieto-Diego J, Malmierca MS. Topographic Distribution of Stimulus-Specific Adaptation across Auditory Cortical Fields in the Anesthetized Rat. *PLoS Biol.* 2016;14(3):e1002397.
22. Malmierca MS, Anderson LA, Antunes FM. The cortical modulation of stimulus-specific adaptation in the auditory midbrain and thalamus: a potential neuronal correlate for predictive coding. *Front Syst Neurosci.* 2015;9:19.
23. Parras GG, Nieto-Diego J, Carbajal GV, Valdés-Baizabal C, Escera C, Malmierca MS. Neurons along the auditory pathway exhibit a hierarchical organization of prediction error. *Nat Commun.* 2017;8(1):2148.
24. Duque D, Ayala YA, Malmierca MS. Deviance detection in auditory subcortical structures: what can we learn from neurochemistry and neural connectivity?. *Cell Tissue Res.* 2015;361(1):215-32.
25. Purves D. *Neuroscience*. 5th. ed. Massachusetts: Sinauer associates; 2012.